

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	安齋 達彦
<p>主 論 文 題 名 : 医薬品有害事象自発報告データによる薬剤併用を考慮した安全性評価：向精神薬使用による副作用の検討</p>			
<p><b>【背景・目的】</b></p> <p>医薬品を適正かつ安全に使用するためには、市販後も実臨床での副作用に関する情報を収集し、評価することが必要である。近年、日本でも「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」において電子カルテ等の医療データベースを活用した製造販売後調査が活用できる体制となり、リアルワールドデータに基づいた評価に注目が集まっている。</p> <p>一方、精神疾患を持つ患者が増加しており、日本においては諸外国に比較し、向精神薬を複数併用する割合が高いことが指摘されている。しかし薬剤ごとの組合せとその副作用との関連性の情報には限界があり、さらに稀な副作用や妊婦など特殊な背景を持つ患者についての検討は十分でない。</p> <p>そこで本研究は安全性監視活動の重要なデータである有害事象の自発報告データに注目し、薬剤の併用を考慮した安全性評価を行うための方法を検討する。特に臨床試験などでは評価の難しい集団、条件での検討のため2つの課題に取り組み、有害事象自発報告データの安全性評価への利用可能性を検討した。</p> <p><b>【研究 I 非定型抗精神病薬と悪性症候群の報告についての関連性評価】</b></p> <p>稀だが重篤な転帰をたどる可能性がある悪性症候群（NMS）に注目し、日本の自発報告データベースである JADER を用いて評価した。非定型抗精神病薬の薬剤ごと及び、それらの併用療法の組合せごとに NMS の報告のオッズ比を、ハロペリドールの単剤使用を基準として多重ロジスティック回帰によって算出した。</p> <p>その結果、単剤の種類ごと、2剤併用の各組合せのほぼ全てにおいて、オッズ比が1を下回っていた。一方でブロナンセリンの単剤使用、リスペリドンとゾテピン、クエチアピンとゾテピンの2剤の組合せでは、オッズ比が高く推定された。全体には先行研究と一致して非定型抗精神病薬を単剤使用、併用した場合のいずれもハロペリドールの単剤使用と比較して、NMS の報告を引き起こしにくい傾向がみられたが、一部の薬剤、特定の組合せでは NMS の報告を増加させる可能性が示された。</p> <p>これらの検証のためにはさらなる研究が必要であるが、非定型抗精神病薬を臨床上利用するにあたって有用な情報を提供できたと考えられる。単剤使用、2剤併用を考慮し、オッズ比を推定することにより、併用による副作用への影響も考慮可能となった。</p>			

**【研究Ⅱ 妊婦の向精神薬服用パターンと有害事象報告の分析】**

日米の有害事象自発報告データを用い、有害事象を報告している妊婦について向精神薬を服用していた患者の薬剤服用パターンを潜在クラス分析によって分類した。さらに向精神薬を使用していない妊婦の報告を基準群として、各パターンで報告される有害事象のオッズ比を求めた。

分析の結果、日本では向精神薬を4剤以上使用しているパターンの報告が最大であり、その中で最も多く報告された有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。向精神薬を使用していない妊婦での報告に比べ、報告のオッズ比は有意に高かった。一方で米国では抗てんかん薬等を単剤使用しているパターンが最大であり、その中で最も多く報告された事象は「傷害、中毒および処置合併症」であった。向精神薬を使用した妊婦の報告では、国ごとの薬剤服用パターンの違いがみられ、さらにパターンごとに有害事象の予測が可能となる結果であった。服用パターンの分類を潜在クラス分析により分類することで、個別の服用パターンの各クラスへの帰属確率を求めることができ、実臨床での応用に有用な結果を提供することが可能となった。

**【総括】**

向精神薬服用時の有害事象に関する2つの課題解決を通して、これまで評価が十分でなかった向精神薬の稀な事象と向精神薬を服用している妊婦に発現した有害事象について、自発報告データを用いて、薬剤の併用を考慮した評価を行うことが可能となった。

臨床的な視点では非定型抗精神病薬は悪性症候群との関連性が、既知のリスク薬よりもほとんどの場合で、弱いことが分かった。ただし一部の薬剤、組合せについては注意が必要であることが示唆された。妊婦の向精神薬の処方においては服用パターンごとの有害事象、及び副作用の予測が可能になると考えられた。これらの検討を通して、有害事象自発報告データベースを用い、薬剤の併用を考慮した上で薬剤使用ごとの主な有害事象と関連の強い有害事象の情報が提示できることが明らかになった。

今後の課題として、実際の医療現場での利用を考慮し、様々な状況で分析の結果を提供するために自発報告のデータを分析するためのプラットフォームを構築することが有用であると考えられる。プラットフォームには(1)適切な比較基準群を設定し有害事象報告頻度の比較、(2)薬剤服用情報により服用パターンを分類し、パターンごとの有報告頻度が比較、(3)服用パターン内における各薬剤の使用有無別の有害事象報告の比較、(4)実際の服用パターンの入力から推定した服用パターンへ合致する確率の算出、といった分析ができる環境を構築することによって、新たな処方を検討する際の参考となる情報が提供できるのではないかと考える。自発報告データや解釈の限界にも留意しつつも、情報の限られている複雑な条件の下での薬剤処方に、このデータが役立てられると考える。